

PREVENCIJA VERTIKALNOG PRIJENOSA VIRUSNIH BOLESTI I TOKSOPLAZMOZE

GORAN TEŠOVIĆ¹, SANJA ZEMBER², DRAGOMIR BOŽINOVIĆ¹

Uvođenje aktivne imunizacije značajno je izmijenilo spektar virusnih bolesti koje se prenose s majke na plod. Ostaje međutim još uvijek značajan broj, prvenstveno virusnih bolesti, koje se mogu prenijeti vertikalnom transmisijom. Od osobitoga su značaja infekcije virusom HIV-a, HBV-infekcija te infekcije herpes virusima i T. gondii. Za spomenute infekcije razvijeni su učinkoviti postupci u cilju smanjenja vjerojatnosti vertikalne transmisije. Za druge pak bolesti, kao što je infekcija virusom hepatitisa C, enterovirusima ili humanim Parvo B 19 virusom ne postoje učinkovite mogućnosti sprečavanja vertikalne transmisije ili su one nedovoljno razrađene. Na području prevencije vertikalne transmisije infekcijskih bolesti u Hrvatskoj postoje još brojni problemi. Jedan od najvažnijih je nepostojanje sustavnoga seroscreeninga trudnica.

Deskriptori: VERTIKALNI PRIJENOS, VIRUSNE INFEKCIJE, TOXOPLASMA GONDII, SEROSCREENING TRUDNICA

Uvod

Kongenitalne i perinatalne infekcije zajedničkim imenom nazivamo vertikalno prenošenim infekcijama. Dok se kongenitalnim infekcijama nazivaju one infekcije ploda nastale tijekom intrauterinog života, perinatalne su infekcije stečene tijekom porođaja i u ranom postnatalnom životu (1). Među vertikalno prenošenim infekcijama najčešće su virusne, koje se javljaju u 6 do 8% živorođenih (1). Incidencija kongenitalne toksoplazmoze značajno varira od zemlje do zemlje, a među najvišima je ona zabilježena u Francuskoj, gdje se toksoplazmoza vertikalno prenese na svako tisućito živorođeno dijete (2). Istovremeno, usporedbe radi, 1% do 2% novorođenčadi oboli od vertikalno prenošene bakterijske infekcije (1).

Postoji nekoliko patogenetskih modela nastanka kongenitalnih infekcija. Invazija mikroorganizama majčinim krvotokom može rezultirati infekcijom placente i direktnom hematogenom diseminacijom uzročnika fetalnim krvotokom ili dolazi do propagacije upalnog procesa s placente na fetalne ovojnice uz nastanak korioamnionitisa (1). Lokalno širenje mikroorganizama iz genitalnog trakta majke kroz mikrodefekte fetalnih ovojnica ili iz upalnih žarišta majke npr. salpingitisa, peritonitisa ili apscesa miometrija rezultira amnionitisom s posljednjom fetalnom aspiracijom inficirane amnijske tekućine (1). Do intrauterine infekcije može doći i tijekom invazivnih dijagnostičkih i terapijskih zahvata. Rezultat kongenitalne infekcije može biti smrt i resorpcija embrija, pobačaj ili mrtvorođenje, prijevremeni porođaj novorođenčeta male porođajne mase, rođenje djeteta s anomalijama ili kongenitalnom bolesti s perzistentnom postnatalnom infekcijom koja dovodi do progresivnog oštećenja tkiva. Moguć je, dakako, i porođaj zdravog terminskog novorođenčeta (1, 3). Najučestaliji virusni uzročnici kongenitalnih infekcija su citomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus (HSV), humani parvovirus B 19 (Parvo B 19),

Rubella virus (RV), virus hepatitisa B (HBV), virus humane imunodeficijencije (HIV), varicella-zoster virus (VZV) te enterovirusi (EV) (3). Značajno mjesto u etiologiji kongenitalnih infekcija zauzima i protozoon *T. gondii* (2).

Perinatalne infekcije rezultat su ekspozicije novorođenčeta mikroflori genitalnog trakta majke tijekom prolaza kroz porođajni kanal (1). Neki od uzročnika perinatalnih infekcija poput HSV-a, CMV-a, HBV-a i HIV-a luče se u genitalnom sekretu majke koji može biti kontaminiran i enterovirusima iz crijeva (3). Infekcija novorođenčeta moguća je i u postnatalnom periodu prijenosom uzročnika iz respiratornog ili gastrointestinalnog trakta majke, medicinskog osoblja, druge novorođenčadi u rodilištu ili članova obitelji. Transmisija dojenjem i transfuzijom krvi karakteristična je za CMV i HIV (3).

CMV-infekcija

Infekcija novorođenčeta CMV-om u 80-96% slučajeva akvirirana je *in utero* (4). Incidencija kongenitalne CMV-infekcije kreće se od 0,5% do 2% živorođenih (4). Osim tijekom primarne infekcije majke udružene s viremijom, do tran-

¹ Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević" Zagreb
² Odjel za infektivne bolesti
OŽB Varaždin

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Goran Tešović, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8
E-mail: gtesovic@bfm.hr
goran.tesovic@zg.htnet.hr

splacentalne transmisije CMV-a, iako znatno rjeđe, može doći i tijekom rekurentne infekcije majke koja je posljedica reaktivacije endogenog virusa ili je rezultat reinfekcije antigeno različitim vrstom virusa (3, 4). Primarna, najčešće asimptomatska, CMV-infekcija tijekom trudnoće javlja se u 1-4% žena, a do transplacentalnog širenja virusa dolazi u 30-40% slučajeva (4, 5). Oko 10% inficirane novorođenčadi imat će manifestnu bolest pri porodu dok će ih 90% biti asimptomatsko (4). Kongenitalna CMV-infekcija nastaje u 0,5-1% slučajeva kao rezultat rekurentne infekcije majke, a samo 1% novorođenčadi imat će simptome pri porodu (4, 5). Sumnju na infekciju fetusa CMV-om tijekom trudnoće pobuđuje UZV nalaz u vidu intrauterinog zastoja u rastu s oligohidroamnionom, hidrocefalus udružen s hiperehogenim odjekom cerebralnih ventrikularnih stijenki ili mikrocefalija, intraabdominalni UZV nalaz koji sugerira ileus te nalaz asciteza, pleuralnih izljeva ili hidropsa (4, 6). Manifestacije simptomatske kongenitalne CMV-infekcije u novorođenčeta su hepatosplenomegalija, hepatitis, ikterus, trombocitopenija s petehijama i purpustom, mikrocefalija, intracerebralne kalcifikacije, korioretinitis, oštećenje sluha, defekti zubne cakline, pneumonitis i rijetko meningoencefalitis (3). Dokaz virusne ekskrecije u urinu ili slini u prva dva tjedna života dijagnostički je parametar kongenitalne, *in utero* akvirirane, infekcije (4). Kronična virusna ekskrecija može perzistirati 6 i više godina u urinu te 2 do 4 godine u slini (4). Perinatalna CMV-infekcija nastaje kontaktom novorođenčeta s inficiranim genitalnim sekretom majke ili tijekom dojenja majčinim mlijekom (4). Postnatalno je moguće akviriranje CMV-infekcije transfuzijom krvi (7). Inkubacija perinatalne infekcije traje od 4 do 12 tjedana (4, 7). Infekcija je najčešće asimptomatska, no može se očitovati hepatitisom ili rjeđe pneumonitisom te sindromom infekcijske mononukleoze. Dijagnoza neonatalne CMV-infekcije postavlja se izolacijom virusa iz urina ili sline te rjeđe iz likvora ili biopтата tkiva; detekcijom i kvantifikacijom virusne DNK lančanom reakcijom polimerazom (eng. polymerase chain reaction, PCR); dokazom antitijela imunoenzimskom metodom (eng. enzyme-linked immu-

nosorbent assay, ELISA) i detekcijom antigena u granulocitima periferne krvi imunoenzimskim postupkom (8). Terapija CMV-infekcije ganciklovikom, 2×6 mg/kg iv. tijekom 6 tjedana, indicirana je kod simptomatske kongenitalne CMV-infekcije te kod zahvaćanja SŽS-a (9). Primjena imunoglobulina, kao pasivne imunoprofilakse, svrsishodna je u prevenciji primarne CMV-infekcije i bolesti u prematurusa koja nastaje kao posljedica posttransfuzijske CMV-infekcije (4). 90% simptomatske i 10% asimptomatske novorođenčadi s kongenitalnom CMV-infekcijom razvija posljedice u vidu oštećenja sluha, vida, psihomotorne retardacije, konvulzija i mikrocefalije (4).

Učestalost kongenitalne CMV infekcije razlikuje se kod različitih populacija i socioekonomskih skupina tako da se u SAD-u kreće od 0,2 do 2,2% (4). Seroepidemiološka istraživanja ukazuju da je prevalencija CMV-infekcije viša u zemljama u razvoju kao i kod pripadnika nižih socioekonomskih slojeva. 50-85% mladih žena je seropozitivno na CMV u SAD-u i Zapadnoj Europi u komparaciji s više od 90% seropozitivnih žena u dobi do 30-te godine u Japanu, Čileu i Obali Bjelokosti (10). U Hrvatskoj je detekcija IgG antitijela na CMV provedena u Županiji splitsko-dalmatinskoj te je verificiran seropozitivitet u 83,4% trudnica (11). Epidemiološki podaci o učestalosti kongenitalne CMV-infekcije u Hrvatskoj nisu poznati.

Intrauterini zastoj u rastu uz pridruženu detekciju fetalnih abnormalnosti UZV-om uvrštavaju u diferencijalno dijagnostičko razmatranje i CMV kao mogući etiološki agens. Rezultatima prenatalnih dijagnostičkih metoda, izolacije CMV-a te detekcije CMV-DNA PCR-om u amnijskoj tekućini, treba pridružiti i ultrazvučni dokaz o abnormalnostima fetusa prije savjetovanja trudnice o prekidu trudnoće (12). U Hrvatskoj, izolacija CMV-a je moguća pri Virološkom odjelu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZZJZ), a detekcija CMV-DNA u PCR laboratoriju KZIB što uz dokazivanje antitijela predstavlja osnovu dijagnostike CMV-infekcije. U dijagnostički algoritam ubraja se i pregled fundusa, audiološko testiranje te UZV mozga, a

ponavljanim oftalmološkim, audiološkim i neurološkim pregledima moguće je u djece pravovremeno detektirati razvoj posljedica u vidu psihomotorne retardacije, konvulzija te oštećenja vida i sluha (4).

Zaključno, može se reći kako za sada ne postoji mogućnost terapijske intervencije u cilju prevencije vertikalnoga prijenosa CMV-infekcije. Serološki screening trudnica i detekcija seronegativnih trudnica omogućuju tek savjetovanje u općim higijenskim mjerama s ciljem smanjenja mogućnosti akviriranja primarne infekcije u trudnoći koja je za plod najopasnija (4). Zabrana dojenja nije prihvaćena kao mjera za prevenciju akviriranja perinatalne infekcije.

HSV-infekcija

Incidencija neonatalnih HSV-infekcija kreće se od 1/2500-1/20000 živorođenih, a u 75-85% slučajeva uzročnik je HSV- tip 2 (13, 14). Kongenitalna, *in utero* akvirirana, infekcija javlja se rijetko, tek u oko 4% slučajeva, a rezultat je transplacentalne transmisije ili trans cervikalne ascenzije virusa (13). Neonatalna HSV-infekcija je u 85-90% slučajeva akvirirana intrapartalno (13, 15). Postnatalno se inficira 10% novorođenčadi kontaktom s herpetičnim lezijama na dojci ili orolabijalnim herpesom u roditelja odnosno osoba iz okoline novorođenčeta, a HSV- tip 1 je ovdje dominantan etiološki agens (13). Nozokomijalna infekcija javlja se izuzetno rijetko. Primarna genitalna infekcija majke HSV-om u terminu porođaja rezultira afekcijom novorođenčadi u 40-50% slučajeva dok će tijekom rekurentne genitalne infekcije majke biti inficirano 3-5% novorođenčadi (13, 16). Klinički se neonatalna HSV-infekcija prezentira kao diseminirana u 32% slučajeva, a karakterizirana je multiorgan-skim lezijama kao posljedicom viremije i visceralne diseminacije virusa (13). 33% Diseminirana neonatalna HSV-infekcija kliničkim manifestacijama nalikuju bakterijskoj sepsi, stoga u diferencijalno dijagnostičkom razmatranju sustavne bolesti novorođenčeta treba razmišljati o HSV-etilogiji imajući u vidu da čak 20% djece neće razviti prepoznatljiv vaskularni osip. 33% novorođenčadi ra-

zvoja encefalitis kao drugi klinički oblik bolesti tijekom kojeg oko 60% djece razvije vezikularni osip (13). Treći je klinički oblik, infekcija lokalizirana na koži, očima ili u ustima (eng. skin-eye and/or mouth infection, SEM), a karakterizirana je vezikulama na koži, keratokonjunktivitisom i plitkim ulkusima u usnoj šupljini. Ukoliko se ne liječi kod 70% novorođenčadi ovaj oblik prelazi u diseminiranu infekciju ili encefalitis (13). Dijagnoza neonatalne HSV-infekcije se postavlja izolacijom virusa iz vezikula, konjunktiva, ždrijela, likvora, stolice, urina; dokazom HSV-DNK PCR-om; detekcijom antigena imunofluorescentnom metodom ili monoklonskim antitijelima; detekcijom antitijela ELISA-om i dokazom intranuklearnih inkluzija i multinuklearnih divovskih stanica citološkim metodama, tzv. Tzankov test (13). U Hrvatskoj se Tzankov test može učiniti u svakom citološkom laboratoriju; pretraga je jednostavna i vrlo brza, a specifičnost je, uz prisutnost odgovarajućih kožnih lezija vrlo visoka. Izolacija virusa vrši se u Virološkom odjelu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZZZJ) u Zagrebu, a detekcija CMV-DNA u PCR laboratoriju KZIB.

U liječenju novorođenačke HSV-infekcije primjenjuje se aciklovir 3×20 mg/kg iv. 21 dan (17). 70% novorođenčadi s encefalitisom razvija neurološke posljedice, a smrtni se ishod javlja u 15% liječenih te 50% neliječenih dok kod diseminirane infekcije smrtnost iznosi 50% kod liječene novorođenčadi, a 80% kod neliječene (13).

U prevenciji neonatalnih HSV infekcija preporuča se selektivni carski rez u trudnica sa simptomima i znakovima rekurentnog genitalnog herpesa dok je vaginalni porod dozvoljen u roditelja koja nema simptoma aktivne bolesti (16). Novorođenče eksponirano aktivnim genitalnim herpetičnim lezijama tijekom vaginalnog poroda te dijete roditelja s pozitivnim izolatom HSV-a iz genitalnog sekreta mora se izolirati od druge djece i opservirati. U novorođenčadi se uzimaju obrisci nazofarinksa, ždrijela, konjunktiva ili kože 24-48 sati nakon poroda te svakih 7 dana tijekom 4-6 tjedana (13, 18). Pri pojavi simptoma neonatalne infekcije ili kod pozitivnog izolata virusa

iz orofarinksa ili likvora započinje se terapija aciklovirom. Dojenje je kontraindicirano ukoliko majka ima herpetične lezije na dojci. Medicinsko osoblje s orolabijalnim herpesom preporuča se isključiti iz njege novorođenčadi do sanacije lezija. U savjetovanju roditelja potrebno je istaknuti mali rizik pojave HSV-infekcije fetusa ili novorođenčeta u narednim trudnoćama ukoliko je dijete iz prethodne trudnoće bilo inficirano HSV-om.

HIV-infekcija

Vertikalni put transmisije HIV-a odgovoran je za 5-10% svih novonastalih infekcija. (19). Smatra se da je vjerojatnost prijenosa virusa s majke na dijete od 13 do 40% (manja je vjerojatnost u Europi i Sjevernoj Americi nego u zemljama u razvoju) (19). Među djecom koju majke nisu dojile oko $\frac{2}{3}$ perinatalnog prijenosa nastaje u vrijeme poroda zbog fetalne izloženosti majčinim tjelesnim tekućinama, a ostalo tijekom trudnoće, većinom u zadnja dva mjeseca. (20). Postnatalni prijenos virusa nastaje dojenjem u oko 15% slučajeva, zbog čega je ablaktacija i zabrana dojenja sastavni dio prevencije vertikalne transmisije HIV-infekcije u razvijenim zemljama (20). Nekoliko je mogućih načina kako se dijete zarazi tijekom porođaja (intrapartalno): ascendentnom infekcijom amnijske tekućine i fetalnih membrana iz vagine i cerviksa; transfuzijom krvi majka-dijete za vrijeme porođaja i izravnim doticajem novorođenačke kože i sluznica sa zaraženim genitalnim sekretom i krvlju majke za vrijeme prolaska kroz porođajni kanal (19, 20). Postoji mnogo čimbenika koji utječu na mogućnost hoće li majka zaražena HIV-om prenijeti virus na svoje dijete ili će ono ostati nezaraženo. Čimbenici koji povećavaju rizik od prijenosa virusa s majke na dijete jesu: viša viremija majke (HIV RNK u plazmi majke), porođaj >4 h nakon puknuća plodnih ovoja, niži broj CD4+ limfocita T majke, porođaj prije 37. tjedna gestacije, deficit vitamina A u majke, a značajan je i način porođanja te primjena antiretrovirusnih lijekova (21).

Infekcija HIV-om kod novorođenčadi je obično asimptomatska, a u 50% infi-

cirane djece simptomi se javljaju u prvoj godini života (20). Početna manifestacija bolesti može biti postupna sa zastojeom u razvoju, limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom i učestalim javljanjem bakterijskih infekcija poput otitisa, sinusitisa i pneumonije ili dramatična s razvojem *Pneumocystis jiroveci* pneumonije. Definitivna dijagnoza vertikalno prenesene infekcije postavlja se dokazom genoma HIV-a, a najčešće se primjenjuje HIV PCR RNA, iako se mogu koristiti i HIV PCR DNA te znatno rjeđe izolacija virusa i dokaz p24 antigena (21). Pozitivan nalaz jednog od dijagnostičkih testova u prvih 48 sati života ukazuje na intrauterinu HIV infekciju. Testiranje se provodi potom u dobi od 1-2 mjeseca te u dobi od 3-6 mjeseci (21).

Prevenција perinatalnog prijenosa HIV-infekcije počela se u svijetu provoditi početkom 90-ih godina prošloga stoljeća, a u Hrvatskoj se provodi od 1996. godine. Prevenција vertikalne transmisije HIV-infekcije temelji se na primjeni antiretrovirusnoga lijeka zidovudina (ZDV, AZT) koji pripada u grupu nukleozidnih analoga reverzne transkriptaze (21, 22). Primjena AZT smanjuje vjerojatnost vertikalnoga prijenosa HIV-infekcije za 67% (20). S razvojem antiretrovirusnoga liječenja došlo je i do promjena u prevenciji vertikalnog prijenosa infekcije, pa tako danas nekim trudnicama umjesto monoterapije AZT-om preporučujemo uzimanje kombinacije više antiretrovirusnih lijekova, tzv. vrlo učinkovitu antiretrovirusnu terapiju (eng. high active antiretroviral therapy, HAART) (21). U svrhu redukcije perinatalne HIV transmisije stvoren je i postupnik za dovršenje trudnoće. Porod carskim rezom treba predvidjeti u trudnica koje primaju HAART te imaju više od 1000 kopija HIV1 RNA u mililitru plazme u 36. tjednu gestacije dok je u trudnica s nedetektabilnom viremijom u 36. tjednu gestacije dozvoljen porod prirodnom putem (21). Ukoliko trudnica nije primala HAART savjetuje se uzimanje AZT-a uz dovršenje trudnoće carskim rezom koji uz AZT ima aditivni učinak u prevenciji vertikalnog prijenosa HIV-a (21). U svrhu sprečavanja intraportalne infekcije ne preporuča se postavljanje elektroda na glavicu djeteta kao niti vadenje krvi tijekom poroda (20).

HBV i HCV - infekcija

Vertikalni prijenos HBV infekcije nastaje najčešće tijekom poroda i posljedica je kontakta djeteta s krvlju kointaminiranim cervikalnim i vaginalnim sadržajem (23). Intrauterina transmisija HBV-a je rijetka i smatra se da je odgovorna za tek 2% vertikalno prenesenih infekcija (23). O stupnju aktivnosti majčine infekcije ovisi vjerojatnost prijenosa infekcije s majke na dijete. HBV inficirane majke koje su istovremeno HbsAg pozitivne i HbeAg pozitivne, prenijet će infekciju na dijete u 70% do 90% slučajeva, dok je u HBeAg negativnih majki ta vjerojatnost znatno manja i iznosi od 5% do 20% (23). Obzirom je prevencija vertikalne transmisije HBV infekcije koja se bazira na imunoprofilaksi (primjena cjepiva i istovremena primjena specifičnog imunoglobulina) vrlo učinkovita i smanjuje vjerojatnost prijenosa infekcije s majke na dijete za oko 95%, indicirano je svakoj trudnici odrediti serostatus na HBV infekciju (23). U pravilu se određuje samo HbsAg, iako u nekim zemljama (Švedska, Danska) postupnik prevencije obuhvaća određivanje dvaju antigena (HBsAg i HbeAg), što, dakako, ima i konkretne implikacije (24, 25). Ukoliko se određuje samo HbsAg, tada postupak prevencije vertikalne transmisije obuhvaća istovremenu primjenu specifičnog imunoglobulina i prve doze cjepiva protiv hepatitisa B (23). Obje imunoprotivne mjere valja poduzeti unutar prvih 12 sati života djeteta (23). Ukoliko dijagnostičko-terapijski postupnik predviđa i određivanje HbeAg, tada se obično djeci HbeAg negativnih trudnica daje samo cjepivo, dok se u djece čije su majke i HbsAg i HbeAg pozitivne provodi i aktivna i pasivna imunoprofilaksa (24). U nekim se zemljama uz određivanje HbsAg i HbeAg određuje i koncentracija serumske alanin aminotransferaze (ALT), kao biljeg virusne replikacije u trudnica koje su HbeAg negativne (24). Djeci onih trudnica koje imaju povišene vrijednosti ALT, bez obzira na HbeAg status, također se preporuča i aktivna i pasivna imunoprofilaksa (24, 25). Novija istraživanja, međutim, ne podupiru ovaj postupnik, obzirom se ALT pokazao kao loš surogat-biljeg aktivnosti bolesti, odnosno virusne replikacije (24). Unatoč

svim poduzetim preventivnim postupcima, u određenog broja novorođenčadi (oko 5%) ipak dođe do vertikalnog prijenosa HBV infekcije (23). Neučinkovitost imunoprofilakse vertikalne transmisije u ove djece redovito je posljedica visoke viremije majke (26). Stoga, u HbeAg pozitivnih trudnica ima smisla odrediti i HBV DNK PCR te u slučaju dokaza visoke viremije ($\geq 1,2 \times 10^9$ virusnih kopija u 1 ml plazme) uz imunoprofilaksu provesti i liječenje lamivudinom tijekom posljednjega mjeseca trudnoće (26).

Vertikalni prijenos HCV infekcije nastaje znatno rjeđe nego prijenos HBV infekcije (27). Oko 3% djece rođene od HCV pozitivnih majki zarazi se vertikalnim prijenosom infekcije, pri čemu je dodatni rizični čimbenik koinfekcija virusom HIV-a (27). U trudnica koje su koinficirane HIV-om vjerojatnost vertikalnog prijenosa HCV infekcije iznosi 5,4% (27). Kao i kod HBV infekcije, većina djece inficira se tijekom poroda, ali je postotak onih koji su inficirani za vrijeme intrauterinog života ipak znatno viši i iznosi oko 30% (28). Djeca u kojih infekcija nastaje *in utero* statistički su značajno manje rodne mase i u njih infekcija češće nastaje kao posljedica prijenosa virusa koji pripada genotipu 1 (28). Infekcija virusom hepatitisa C vertikalno se prenosi samo u trudnica koje su HCV RNK pozitivne te je stoga određivanje viremije u anti HCV pozitivnih trudnica dobar marker u procjeni vjerojatnosti prijenosa infekcije (29). Za sada ne postoje sigurno učinkovite mjere prevencije vertikalnog prijenosa HCV infekcije. Elektivni carski rez, doduše, smanjuje vjerojatnost prijenosa, osobito u HIV koinficiranih trudnica, u kojih je rizik vertikalne transmisije hepatitisa C ionako najveći (30). Definitivna potvrda vertikalno prenesene infekcije u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi temelji se na molekularnoj dijagnostici, odnosno na određivanju HCV RNK metodom PCR (30). Duga perzistencija pasivno prenesenih specifičnih protutijela omogućuje uporabu serologije u dijagnostici vertikalnoga prijenosa tek u djece starije od 18 mjeseci (30).

Infekcije uzrokovane *T. gondii*

Uzročnik toksoplazmoze je intracelularni protozoon (praživ) *Toxoplasma gondii* koji egzistira u tri oblika; oocističnom, proliferativnom (tahizoit) te intracističnom (bradizoit) (31). Nakon spolnog ciklusa, u crijevnom epitelu mačke, formiraju se oociste koje fecesom kontaminiraju okolinu (32). Ingestija oociste od strane sisavaca i ptica rezultira formiranjem tkivnih cista u organima i skeletnoj muskulaturi tih životinja. Horizontalna transmisija *T. gondii* nastaje konzumacijom termički nedovoljno obrađenog mesa koje sadrži tkivne ciste ili kontaktom čovjeka s oocistama, odnosno njihovom ingestijom kontaminiranim voćem i povrćem. Sporozoiti iz oociste te bradizoiti iz tkivnih cista transformiraju se u crijevu čovjeka u tahizoite koji hematogeno i limfogeno diseminiraju do svih tkiva domaćina. Do vertikalne transmisije *T. gondii* dolazi tijekom primarne, najčešće asimptomatske, infekcije majke u trudnoći. (33, 34). Iznimno rijetko do vertikalne transmisije dođe u toku reaktivacije latentne toksoplazmoze u imunokompromitiranih trudnica, a opisani su i slučajevi kongenitalne toksoplazmoze nakon reinfekcije majke (33, 34). Parazitemija majke može rezultirati infekcijom placentae i hematogenom diseminacijom tahizoita u fetusu s posljedičnim nekrozama i upalnim odgovorom u brojnim organima i tkivima (31, 33). Razvojem humoralne i stanične imunosti prekida se destrukcija tkiva i smanjuje se umnožavanje tahizoita koji prelaze u cističnu formu (bradizoit). Zbog otežanog prijenosa antitijela u CNS, oko i unutrašnje uho, infekcija u tim organima poprima kronični oblik (31, 33). Periakveduktalni i periventrikularni vaskulitis s nekrozom rezultira nastajanjem intrakranijalnih kalcifikacija uz mogućnost razvoja hidrocefalusa. Afekcija oka manifestira se korioretinitisom, a uha progresivnim oštećenjem sluha i gluhoćom. Prevalencija kongenitalne toksoplazmoze je u SAD-u 0,08/1000 živorođenih, dok ju u Parizu i Beču 3-10/1000 živorođenih (33). Transplacentalna transmisija *T. gondii* kreće se od 2% u trenutku začeća pa do oko 80% pri kraju trudnoće (33). Infekcija u prvom trimestru rezultira sa 17% spontanih pobačaja,

u drugom s 25% spontanih pobačaja ili teške bolesti dok će 65% fetusa u trećem trimestru biti supklinički inficirano (33). Oko 10% inficirane novorođenčadi imat će klasičan trijas kongenitalne infekcije u vidu hidrocefalusa, intrakranijskih kalcifikacija i korioretinitisa, a 30% će se manifestirati generaliziranom bolesti s encefalitisom, korioretinitisom, hepatitisom, pneumonitisom, miokarditisom, ikterusom, nespecifičnim osipom ili anemijom (20). U prva dva mjeseca života infekcija se može prezentirati samo limfadenopatijom ili hepatosplenomegalijom. Korioretinitis se može javiti u kasnijoj dobi u 50% neliječene djece dok je rizik manji od 10% ako je liječenje provedeno tijekom prvih nekoliko mjeseci života (33).

Seroprevalencija antitijela na *T. gondii* kod žena generativne dobi u SAD-u varira od 3-35%, u Zapadnoj Europi viša je od 50%, dok je u Parizu 70% što je uvjetovano razlikama u prehrani, te varijacijama u kulturološkim, ekonomskim i klimatskim faktorima (33). U ovisnosti o geografskoj lokaciji i u Hrvatskoj postoje razlike u seroprevalenciji antitijela na *T. gondii*. Specifična IgG protutijela detektirana su u 22,6% trudnica iz Splitsko-Dalmatinske županije dok je u Istarskoj županiji tijekom godine dana, od 2000.-2001., verificirano 32% seropozitivnih trudnica u odnosu na 58,9% iz Međimurske županije u periodu od 1999.-2001. (11, 35, 36). U Hrvatskoj, za razliku od mnogih drugih zemalja, ne postoji zakonska obveza serološkog testiranja trudnica na toksoplazmozu. Serološko testiranje trudnica provodi se početkom trudnoće kada je rizik oštećenja fetusa najveći. U serološkoj se dijagnostici u većini zemalja pa i u Hrvatskoj primjenjuju suvremene imunoenzimske metode (ELISA, ISAGA) koje omogućuju određivanje specifičnih protutijela u više razreda (IgG, IgA, IgM i eventualno IgE) (33, 35-38). Negativan rezultat seroloških testova za dokaz IgM i IgG antitijela isključuje infekciju u trudnice, no u ovih trudnica indicirano je ponavljanje serološke dijagnostike svakih 4 do 5 tjedana sve do kraja trudnoće (37). Detektiramo li u trudnice istovremeno IgM i IgG antitijela ili IgG antitijela u visokom titru primjenjuje se enzimatski imuno test IgG

avidnosti kojim se verificira snaga veza- nja specifičnih IgG antitijela na antigen (39). IgG protutijela niske avidnosti prisutna su u ranoj fazi infekcije dok su IgG visokog aviditeta karakteristična za infekciju stariju od 4 mjeseca (39). Testom IgG avidnosti iz jednog uzorka seruma moguće je odrediti vrijeme infekcije te time smanjiti nepotrebne daljnje tretmane trudnica i fetusa.

Prenatalna dijagnoza fetalne infekcije temelji se na detekciji DNA *T. gondii* PCR-om u amnijskoj tekućini dobivenoj amniocentezom nakon 18-tog tjedna gestacije (37, 40). Osim PCR-a, u prenatalnoj se dijagnostici toksoplazmoze koristi i kultivacija odnosno inokulacija u miša, dok se kordocenteza danas smatra nepotrebnom pretragom za dokaz konatalne toksoplazmoze (37, 40). Uz etiološku dijagnostiku, od iznimne je važnosti i učestalo ultrazvučno praćenje ploda, obzirom da su dokazane konatalne infekcije toksoplazmom u kojih su rezultati PCR-a pa i kultivacije bili negativni (37, 41).

U trudnica u kojih je na osnovu seroloških pretraga postavljena dijagnoza akutne toksoplazmoze, a pretragom amnijske tekućine dobiven je negativan rezultat, što sugerira da plod nije zaražen, preporuča se provođenje terapije spiramicinom do kraja trudnoće (37, 38, 42). Ukoliko je rezultat PCR-a i/ili kultivacije pozitivan terapiju valja provoditi kombinacijom pirimetamina i sulfadiazina uz dodatak folinične kiseline, odnosno ovisno o ultrazvučnome nalazu i kliničkoj prosudbi donijeti odluku o eventualnoj terminaciji trudnoće (33). Po porođaju je potrebno evaluirati stanje djeteta, što dakako uključuje i dijagnostiku toksoplazmoze. Terapija pirimetaminom i sulfadiazinom, uz dodatak folinične kiseline indicirana je ukoliko postoji serološki dokaz infekcije, a cilj joj je spriječiti kasne sekvele infekcije. Terapija se provodi 12 mjeseci (33).

LITERATURA

1. Remington JS, Klein JO. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. U: Remington JS, Klein JO, ur. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders. 2000; 1-17.
2. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Mentis A, Stylianos M. Prenatal diagnosis of

congenital toxoplasmosis. Prenat Diagn 2002; 22: 1107-11.

3. Overall JC. Viral infections of the fetus and neonate. U: Feigin RD, Cherry JD, ur. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4. izd. Philadelphia: WB Saunders. 1998; 856-66.
4. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS., Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2000; 389-416.
5. Fowler KB, Stagno S, Pass R F. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA. 2003; 289: 1008-11.
6. Pass RF. Cytomegalovirus infection. Pediatr Rev. 2002; 23: 163-70.
7. Roback JD. CMV and blood transfusions. Rev. Med. Virol. 2002; 12: 211-19.
8. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 680-715.
9. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22 (6): 504-9.
10. Ho M. Cytomegalovirus. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. izd. New York: Churchill Livingstone, 2000; 1586-96.
11. Borzić E, Barišić Z, Babić-Erceg A, Zoranić V, Kaliterna V, Carev M. Ispitivanje imunološkog statusa na CMV i *T. gondii* u zdravih trudnica. Knjiga sažetaka. 6. Hrvatski kongres kliničke mikrobiologije. Zagreb. 2002; 146.
12. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol. 2001; 97: 443-8.
13. Arvin AM, Whitley RJ. Herpes simplex virus infections. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2000; 425-43.
14. Gutierrez KM, Halpern MF, Maldonado Y, Arvin AM. The epidemiology of neonatal herpes simplex virus (HSV) infections in California from 1985.-1995. J Infect Dis. 1999; 180: 199-202.
15. Jacobs RF. Neonatal herpes simplex virus infections. Semin Perinatol 1998; 22: 64-71.
16. Brown ZA. Genital herpes complicating pregnancy. Dermatol Clin 1998; 16: 805-10.
17. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001; 108: 230-8

18. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. No. 8. October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 165-73.
19. American Academy of Pediatrics. Human Immunodeficiency Virus Infection. U: Pickering LK, ur. Red Book: 2003 Report of the Committee on infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 360-81.
20. Mueller BU, Pizzo PA. Acquired immunodeficiency syndrome in the infant. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5. izd. Philadelphia: WB Saunders. 2000; 447-65.
21. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, 2004.
22. Begovac J. Infekcija HIV-om u djece. U: Beus I, Begovac J, ur. AIDS. HIV-bolest. 1. izd. Zagreb: Graphis 1996; 177-95.
23. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. U: Pickering LK, ur. Red Book: 2003 Report of the Committee on infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 318-36.
24. Sangfelt P, Von Sydow M, Uhnoo I, et al. Serum ALT levels as a surrogate marker for serum HBV DNA levels in HBeAg-negative pregnant women. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 182-5.
25. Jensen L, Heilmann C, Smith E, Wantzin P, Peitersen B, Weber T, Krogsgaard K. Efficacy of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: Is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country? *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 378-82.
26. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HGM, de Man RA, Schalm SW, Janssen HLA. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Vir Hepat* 2003; 10: 294-7.
27. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentiboglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis c virus: a 10-year survey (1990.-2000.). *Acta Obst Gynecol Scand* 2003; 82: 229-34.
28. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell M. When does mother to child transmission of hepatitis C occur? *Arch Dis Child Fetal Neonat* 2005; 90: 156-60.
29. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C. U: Pickering LK, ur. Red Book: 2003 Report of the Committee on infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 336-40.
30. Schackman BR, Oneda K, Goldie SJ. The cost-effectiveness of cesarean delivery to prevent hepatitis C transmission in HIV-coinfected women. *AIDS* 2004; 18: 1827-34.
31. Remington JS., Montoya JG. *Toxoplasma gondii*. Mandell GL, Bennett JE, Douglas and s Principles and practice of infectious diseases, 5. izd. New York: Churchil Livingstone; 2000; 2858-81.
32. Tenter AM, Heckerroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 2000; 30: 1217-58.
33. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmots G. *Toxoplasmosis*. U: Remington JS, Klein JO, ur. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5. izd. Philadelphia: WB Saunders. 2000; 205-320.
34. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study.
35. Vranić-Ladavac M, Radolović Lj, Lazarić-Stefanović L, Pfeifer D, Ladavac R. Potvrđni test IgG avidnosti za akutnu toksoplazmozu trudnica: prva klinička iskustva. *Knjiga sažetaka. 6. Hrvatski kongres kliničke mikrobiologije*. Zagreb. 2002; 76.
36. Vršić-Krištofić V, Payerl-Pal M, Đaković-Rode O. IgG Avidity u serodijagnostici akutne infekcije s toksoplazmom. *Knjiga sažetaka. 6. Hrvatski kongres kliničke mikrobiologije*. Zagreb. 2002; 153.
37. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Mentis A, Michalas S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1107-11.
38. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection inn 359-40 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2900-6.
39. Beghetto E, Buffolano W, Spadoni A, Del Pezzo M, Di Cristina M, Minenkova O, Petersen E, Felici F, Gargano N. Use of an immunoglobulin G avidity assay based on recombinant antigens for diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 5414-8.
40. Costa JM, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenat Diagn* 2001; 21: 85-8.
41. Villena I, Bory JP, Chemla C, Hornoy P, Pinon JM. Congenital toxoplasmosis: necessity of clinical and ultrasound follow-up despite negative amniocentesis. *Prenat Diagn* 2003; 23: 1097-103.
42. Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, Jäger W, Graf J, Pollak A, Thalhammer T. treatment of toxoplasmosis in pregnancy: Concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 12-6.

Summary

HOW TO PREVENT VERTICAL TRANSMISSION OF VIRAL DISEASES AND TOXOPLASMOSIS

G. Tešović, S. Zember, D. Božinović

Active immunization have dramatically changed spectrum of vertically transmitted viral diseases. Despite the benefit gained by systemic immunization of population there is still much to do on the field of mother-to-child transmission prevention. Today we have good results and precise algoritms of prevention of HIV, HBV, herpes simplex and T. gondii infections, but we are still armless in prevention of hepatitis C, human Parvo B 19 and enteroviral diseases. In Croatia we do not have systemic approach to seroscreening in pregnancy, especially on the field of prevention od congenital CMV and T. gondii infection.

Descriptors: VERTICAL TRANSMISSION, VIRAL INFECTIONS, TOXOPLASMA GONDII, SEROSCREENING IN PREGNANCY